Aus der Universitäts-Kinderklinik München.
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. M. v. Pfaundler.)

Ueber die Wirkung der intravenösen Injektion abgetöteter Tuberkelbazillen vom Typus humanus u. bovinus bei Kaninchen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Stavros D. Kirimlidis

München 1939

Rudolph Müller & Steinicke, München

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Referent:

Herr Geheimrat Prof. Dr. M. v. Pfaundler.

Tag der mündlichen Prüfung:

9. Juli 1938.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Versuche mit abgetöteten Tuberkelbazillen sind bisher mehrfach unternommen worden. Maffuci war der erste (1890), der Kulturen von Tbkbazill., die während einer oder mehreren Stunden bei 65—70° erhitzt waren, subkutan bei Meerschweinchen injizierte. In der Regel entstand ein Abszeß. Die Tiere gingen unter Gewichtsverlust an Marasmus zu Grunde. Die Obduktion ergab keinen besonderen Befund, die Bazillen waren nach 60 Studen nicht mehr nachweisbar. Eine Reihe von Autoren haben dann Versuche bei verschiedenen Tierarten aufgestellt: Wyssokowitsch bei Ratten, Koch bei Meerschweinchen, Prudden und Hodenpyl bei Kaninchen, Grancher und Ledoux Lebard bei Kaninchen, Strauß und Gamaleia bei Kaninchen, Fokker bei Kaninchen, Vissmann bei Kaninchen, Kostenitsch bei Kaninchen, Kelber bei Kaninchen, Sternberg bei Kaninchen und Meerschweinchen, Hutzler-Oppenheimer bei Kaninchen, Coulaud bei Kaninchen u. a.

Es ist die Frage noch nicht vollkommen entschieden, welcher Art die Veränderungen sind, die durch abgetötete Tbkbazill. im tierischen Organismus hervorgerufen werden und ob dieselben eine spezifische Wirkung des Tbkbazill. darstellen. Wyssokowitsch, Prudden und Hodenpyl, Grancher und Ledoux-Lebard, Strauß und Gamaleia, Fokker, Vissman, Kostenitsch, Kelber, Hutzler-Oppenheimer, Coulaud, u. a. beobachteten nach subkutaner, intrav. intraperiton intratrachealer Injektion und nach Inhalation abgetöteter Tbkbazillen verschiedener Typen die Bildung kleiner Knötchen in der Lunge, einzelne auch in der Leber. Prudden und Hodenpyl, Vissman und Kolber betonen jedoch, daß es niemals zur Verkäsung komme, Gamaleia und Sternberg sahen aber auch Verkäsung in diesen Bildungen auftreten. Alle Autoren bestätigen, daß die Tiere nach Infektion mit abgetöteten Tbkbazill. unter gewissen Bedingungen unter zunehmender Abmagerung zu Grunde gingen.

Man muß diese Versuche in 2 Perioden einteilen, nämlich in diejenigen, die in der Zeit vor der Entdeckung der Tuberkulinreaktion bis 1907 (Pirquet) ausgeführt wurden, und jene, die, nach der Einführung der Tuberkulinreaktion angestellt worden sind.

Gamaleia und Sternberg, die ihre Versuche mit abgetöteten Tuberkelbazillen bei Kaninchen durchgefüzrt haben, Gamaleia intraperitoneal, Sternberg intrav., sind die einzigen, die nach dieser Applikation eine Verkäsung beobachtet haben, während zahlreiche andere Autoren,, die wir bereits oben erwähnt haben, das Vorkommen von Verkäsungen völlig ablehnen. Unsere Untersuchungen, über die wir weiter unten berichten werden, stimmen auch mit den Befunden derjenigen Autoren, die überhaupt keine Verkäsung beobachtet haben, völlig überein. Es entsteht die Frage,, warum eigentlich Gamaleia und Sternberg als einzige bei ihren Versuchen Verkäsungen entstehen sahen? Unserer Meinung nach gibt es zwei Möglichkeiten, hierfür eine Erklärung zu finden. Die erste Annahme, daß die Bazillen nicht abgetötet waren, fällt aus, weil die Kulturen 20 Minuten lang im strömenden Dampf sterilisiert wurden. Außerdem müßten sämtliche Tiere einer allgemeinen Tuberkulose erliegen, wenn die Bazillen nicht abgetötet gewesen wären, was aber nicht der Fall war. Sternberg hatte mit einer vom Menschen stammenden Tuberkelbazillenkultur, die für Kaninchen ziemlich beträchtlich pathogen war, gearbeitet. Kaninchen bei intrav. Injektion erlagen in 2—3 Wochen einer allgemeinen Tuberkulose. Es hat sich also höchstwahrscheinlich um einen bovinen Stamm gehandelt, der für Kaninchen stark virulent war. Wie bekannt, war die Tuberkulinreaktion damals noch nicht entdeckt, was bei den Versuchen von Sternberg und Gamaleia eine bedeutende Rolle gespielt haben kann.

Wenn man annimmt, daß die Tiere von Sternberg und Gamaleia, bei denen Verkäsungen beobachtet wurden, mit Tuberkulose spontan infiziert waren, so wäre damit eine Erklärung für die von anderen Autoren nicht beobachtete Verkäsung gegeben. Da eine latente Spontantuberkulose vor Entdeckung der Tuberkulinreaktion nicht ausgeschlossen werden konnte, ist diese Möglichkeit immerhin gegeben. Von den Autoren, die nach der Entdeckung der Tuberkulinreaktion sich mit den gleichen experimentellen Untersuchungen befaßt haben, konnte niemand Verkäsungen als Folge der Infektion mit abgetöteten Tbkbazill. bei normergischen Tieren beobachten. Hutzler-Oppenheimer hat bei Kaninchen abgetötete Tbkbazill. Typus bovin. intratrach. injiziert und erhob folgende Befunde: In der Lunge mononukleäre Pneumonie mit Riesenzellen, Verdickung der Alveolarwände. Andere Organe o. B. Coulaud hat bei Kaninchen abgetötete Tbkbazill. inhalieren lassen und folgende Ergebnisse erzielt: Bronchialtuberkel (ohne Verkäsung), Alveolitis,, mononukleäre

Makrophagen, selten Riesenzellen,, Zerfall gewisser Elemente. In den Lymphknoten wurden nur bei Inhalation spezifische Herde festgestellt, nicht hingegen bei intrav., subkut. oder intraperit. Injektion der abgetöteten Tbkbazill.

Mit Rücksicht auf diese Meinungsverschiedenheiten schien es uns angezeigt, die Wirkung toter Tuberkelbazillen einerseits und das Verhalten des Kaninchen-Organismus gegenüber abgetöteten Tbkbazillen vom Typ. bovin. und human. andererseits zu untersuchen. Zu diesem Zweck haben wir 2 Serien von Kaninchen mit abgetöteten Tbkbazill. intrav. behandelt. 5 Kaninchen mit abgetöteten Tbkbazill. Typ. bovin. und 4 mit abgetöt. Tbkbazill. Typ. humanus. Das Bazillenmaterial wurde uns von Herrn Doz. Dr. Schmidt-Lange vom hygienischen Institut der Universität München in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Verwandt wurde: 1) Ein aus menschlichem Sputum gezüchteter humaner Bazillenstamm, 2) der im hygienischen Institut fortgezüchtete bovine Stamm Vallée. Beide Stämme waren auf dem sythetischen Nährboden Nr. 22 nach Proskauer und Beck, der keine unlöslichen Bestandteile enthält, gewachsen. Die Kulturen wurden im strömenden Dampf bei 125° eine halbe Stunde lang sterilisiert. Es wurden dann durch Wägung von Teilen des feuchten Bazillenrasens und nachfolgende Verreibung im Achatmörser nach dem Vorgang von Blumenberg u. Wiening gleichmäßige Aufschwemmungen hergestellt, so daß jeweils in 1 ccm der Aufschwemmung 10 mg. Bazillen enthalten waren. Durch Anfertigung von Zielpräparaten überzeugten wir uns von der feinen, bei beiden Stämmen ganz gleichmäßigen Verteilung der Bazillen, ohne gröbere Klumpenbildung. Von dieser Aufschwemmung erhielten die Kaninchen jeweils 2 ccm intrav. injiziert. Durch den negativen Ausfall der Tuberkulinprobe nach Römer hatten wir uns vorher davon überzeugt, daß die Tiere tuberkulosefrei waren. Mit der Aufschwemmung des bovinen Stammes wurden 5 Tiere (445, 447, 448, 449, 450), mit der Aufschwemmung des humanen Stammes 4 Tiere (441,, 442, 443, 444,) behandelt. Wir haben die Tiere 38 Tage nach der Infektion getötet, und erhoben folgende Befunde:

Kaninchen Nr. 447: Tuberkulinreaktion am 3. II. 38 negativ. Am 5. II. 38 intrav. Injekt. 2 ccm der Aufschwemmung abgetöt. Tbkbazill. Typ bovin. (20 mg Bazillen).
Gewicht: am 6. II. 2420 g, am 10. III. 38 2070 g.
Getötet am 15. III. 38.
Sektion: Makroskopisch keine pathologischen Veränderungen an den Lungen, Leber, Milz, Nieren. An der Pleura und Peritoneum keine Knötchenbildung,,

Mikroskopisch: Lungen: Die Septen sind an vielen Stellen erheblich verdickt, in diesem Bereich erscheinen die benachbarten Alveolen auffallend glattwandig und starr. Die Verdickung der Septen ist durch eine Infiltration hervorgerufen, die zum größten Teil aus den Alveolarzellen (Schwartz) mit großen blassen Kernen bestehen. Daneben finden sich auch Anhäufungen von Rundzellen mit dunkelgefärbten Kernen, sowie kernarme Bezirke in denen stellweise eine Pigmentkörnung (Kerntrümmer?) getroffen wird. Außer dieser Veränderung der Septen findet man an mehreren Stellen Alveolen mit den großen Alveolarzellen vollständig ausgepfropft. Am Rande dieser Zellmasse ist ein schmaler Saum von Lymphozyten zu erkennen. Solche intraalveoläre Herde sind z. B. in dem Buch von Schwartz wiedergegeben. (Abb. 30, 32, 68). Bei den Abb. 30, 32 von Schwartz handelt es sich um Veränderungen, die nach intrav. Einführung lebender Kochscher Bazill. Typ. bovin. bei mit lebenden Kochschen Bazill. Typ. human. vorbehandelten Kaninchen, b. z. w. nach intrav. Einführung lebender Kochscher Bazill. Typ. bovin. bei nicht vorbehandelten Tieren.

Leber: Schon bei der Uebersicht mit kleiner Vergrößerung fällt eine große Zahl von kleinen, dunkelgefärbten Anhäufungen im Lebergewebe auf. Dieselben bestehen bei näherer Betrachtung zum Teil aus kleinen Rundzellen. Die meisten dieser Herde sind aber aus verschiedenen Zellarten zusammengesetzt. Sie liegen anscheinend in Spalten zwischen den Leberzellbalken und bestehen zum größten Teil aus großen Zellen, deren Protoplasma etwas dunkler und mehr violett gefärbt ist, als das umgebende Lebergewebe. Daneben finden sich auch in diesen Herden kleine Rundzellen (wahrscheinlich Lymphozyten) und einzelne längliche Kerne. Diese Herde liegen wie gesagt, teilweise scheinbar ohne Zusammenhang mit den Septen, mitten im Lebergewebe, andere schließen sich an die größeren Gefäße und Gallengangsverzweigungen an. Außerdem fällt auf, daß die Kerne einzelner Leberzellen auffallend dunkel gefärbt sind. Das Lebergewebe in unmittelbarer Umgebung dieser Herde erscheint ganz normal.

Milz: Der auffallendste Befund ist, daß in fast allen Milzfollikeln helle Aussparungen zu erkennen sind. Diese bestehen, wie die Betrachtung mit der stärkeren Vergrößerung erkennen läßt, aus Herden von denselben runden Zellen mit blassen Kernen, die auch in der Lunge teils in den Septen, teils in den Alveolen nachgewiesen werden konnten. Diese

Zellanhäufungen finden sich nicht nur in den Follikeln,, sondern ebenso in herdförmiger Anordnung auch in der Pulpa. Im übrigen fällt eine starke Blutfüllung mit Erweiterung der Sinushohlräume auf.

Kaninchen 448. Tuberkulinreaktion am 3. II. 38 negativ. Am 5. II .38 intrav. Infekt. 2 ccm abgetöt. Tbkbazill. Typ. bovin. (= 20 mg Bazill.)
Gewicht: am 6. II. 38 2690, am 10. III. 38 2150 gr.
Getötet am 15. III. 38.
Sektion: Makroskopisch: an den Organen keine pathologischen Veränderungen.
Mikroskopisch: Lunge: Dieselben Veränderungen wie bei Kaninchen 447. Neben Verdickung der Septen mehrere große intraalveoläre Zellanhäufungen von großen Alveolarzellen, die von einem Lymphozytenwall umgeben sind. In einem solchen Herd sieht man besonders schön, wie ein keimloser Bezirk ringförmig von den großen Zellen umschlossen ist.
L e b e r: Dieselben Herde wie bei Kaninchen 447 finden sich auch hier,, aber etwas weniger zahlreich. Die Herde bestehen aus kernlosen,, homogenen Massen, in denen die typischen großen Zellen gelagert sind,, deren Kerne zum Teil zu größeren Konglomeraten verschmelzen. Daneben auch einzelne Rundzellen. Auch die früher beschriebenen auffallend dunkelgefärbten Kerne einzelner Leberzellen sind in diesem Präparat zu sehen.
M i l z: In der Milz fast in allen Follikeln kleinere oder größere Aufhellungsherde,, die aus einer homogenen Masse und großen runden Zellen bestehen. Starke Blutfüllung der Sinus, herdförmige Infiltrate aus großen Rundzellen auch in der Pulpa.
Kaninchen 445. Tuberkulinreaktion am 3. II. 38, negativ. Am 5. II. 38 intrav. Injekt. 2 ccm abgetö.t Tbkbazill. (Typ. bovin. (= 20 mg Bazill.)
Gewicht: am 6. II. 38 2340, am 10. III. 38 2200 gr.
Getötet am 15. III. 38.
Sektion: Makroskopisch: an den Organen keine pathol. Veränderungen.
Mikroskopisch: L u n g e: Dieselben Veränderungen der Septen, sowie intraalveoläre Großzellinfiltrate mit umgebenden Lymphozytenwall,, wie sie bei den vorhergehenden Tieren beschrieben wurden.
L e b e r: Die ganze Leber erscheint von gitterartiger Struktur, hervorgerufen durch eine gleichmäßige Verdickung der Endothelien. Die Leberzellen selbst sind aufgelockert, feinkörnig, die K u p f f e r'schen Sternzellen verdickt. Im Lebergewebe

sind eine große Zahl von kleinen dunklen Zellanhäufungen.
Milz: Die ganze Milz ist durchsetzt von zahlreichen Anhäufungen der großen runden Zellen,, sowohl in der Pulpa,, als auch besonders deutlich erkennbar in Form von hellen Aussparungen in den Follikeln. Besonders auffällig ist die Verkleinerung der Follikel mit einem ausgedehnten Kernzerfall in sämtlichen Abschnitten der Milzstruktur,, insbesondere in den Follikeln. Diese Herde sind zum Teil zellreich, an anderen Stellen bestehen sie wieder aus einer strukturlosen Grundsubstand mit nur vereinzelten großen Zellen mit blasigem Kern.

Kaninchen 449. Tuberkulinreaktion am 3. II. 38 negativ.
Am 5. II. 38 intrav. Injekt. 2 ccm abgetöt. Tbkbazill. (Typ. bovin. = 20 mg Bazill.)
Gewicht am 6. II. 38 2640 gr., am 10. III. 38 2570 gr.
Getötet am 15. III. 38.
Sektion: Makroskopisch keine pathologische Veränderungen der Lungen, Leber, Milz, Niere. Keine Knötchenbildung an der Pleura und Peritoneum.
Mikroskopisch: Lunge: Vorwiegend Verdickung und Zellreichtum der Septen,, intraalveoläre Herde nur ganz vereinzelt.

Leber: Besonders auffallend die Verdickung und der Zellreichtum der Septen,, daneben befinden sich auch im Parenchym die früher beschriebenen charakteristischen Herde.
Milz: o. B.

Kaninchen 450. Tuberkulinreaktion am 3. II. 38 negativ.
Am 5. II. 38 intrav. Injekt. 2 ccm abgetöt. Tbkbazill. Typ. bovin. (= 20 mg. Bazill.)
Gewicht: am 6. II. 38 2290 gr., am 10. III. 38 2270 gr.
Getötet am 15. III. 38.
Sektion: Makroskopisch keine Veränderungen an den Organen.
Mikroskopisch: Lunge: In der Lunge fällt besonders die Verdickung und der Zellreichtum der Septen auf. Daneben erkennt man aber überall die früher beschriebenen intraalveolären Herde.

Leber: In der Leber massenhaft Herde verschiedener Größe von der früher beschriebenen Zusammensetzung.
Milz: In der Pulpa der recht blutreichen Milz befinden sich zahlreiche Haufen von großen runden Zellen, die an einzelnen Stellen auch in den Follikeln die charakteristischen Aussparungen hervorrufen.
Kaninchen 442. Tuberkulinreaktion am 3. II. 38 negativ.

Am 5. II. 38 intrav. Injekt. 2 ccm abgetöt. Tbkbazill. Typ. humam. (= 20 mg Bazill.)
Gewicht: am 6. II. 38 2640, am 10. III. 38 2720 gr.
Getötet am 15. III. 38.
Getötet am 15. III. 38.
Sektion: Makroskopisch keine pathologischen Veränderungen der Organe.
Mikroskopisch: Lungen: In größeren Bezirken sind die Septen verdickt und zellreich, an einzelnen Stellen findet man nur aus den großen Zellen bestehende anscheinend in den Septen gelegene Herde, Diese sind gegenüber den mit dem bovinen Stamm behandelten Tieren relativ zellarm und es fehlt die deutliche Abgrenzung durch einen Lymphozytenwall. In dem ganzen Präparat nur ein intraalveolärer Herd, der ebenfalls nur relativ wenig Zellen, dafür mehr homogene Substanz mit Kerntrümmern enthält. Auch hier ist die Abgrenzung gegen die Umgebung nur angedeutet. In einem Schnitt sind massenhaft Kerntrümmer in dem oben beschriebenen Herd besonders deutlich erkennbar.
Leber: Im wesentlichen normal. Es läßt sich ein kleiner Herd von der früher beschriebenen Art auffinden.
Milz: Follikeln infakt, aus großen Zellen bestehende Infiltrate fehlen vollständig.
Kaninchen: 441. Tuberkulinreaktion am 3. II. 38, negativ.
Am 5. II. 38 intrav. Injekt. 2 ccm abgetöt. Tbkbazill. (Typ. humam. (= 20 mg Bazill.)
Gewicht am 6. II. 38 2750 g. am 10. III. 38 2520 g.
Getötet am 15. III .38.
Sektion: Makroskopisch keine pathologischen Veränderungen an den Organen.
Mikroskopisch: Lunge: Die Lunge ist durchwegs normal. An einzelnen Stellen sind die Septen verdickt und zeigen Zellvermehrung. An einer Stelle findet sich ein kleines intraalveoläres Herdchen, das ähnlich wie bei Kaninchen 442, zum großen Teil aus einer strukturlosen Masse besteht, in der nur wenige große Zellen liegen.
Leber: In der Leber sind einige kleine Rundzelleninfiltrate, sonst kein pathologischer Befund.
Milz: Normale Milzstruktur, Follikeln vollständig intakt, die charakteristischen Großzellinfiltrate fehlen. In der Pulpa findet man vereinzelt liegende große Zellen.
Kaninchen 443. Tuberkulinreaktion am 3. II. 38, negativ.
Am 5. II. 38 intrav. Injekt. 2 ccm abgetöt. Tbkbazill. Typ. humam. (= 20 mg Bazill.)
Gewicht am 6. II. 38 2890 gr. am 10. III. 38 2290 gr.
Getötet am 15. III. 38.

Sektion: Makroskopisch keine pathologischen Veränderungen an den Organen.
Mikroskopisch: Lunge: Starker Luftgehalt der Lunge, die Septen durchwegs normal, nur an einzelnen Stellen zellig infiltriert, daneben kleine in den Septen gelegene aus wenigen, großen Zellen, Lymphozyten und strukturloser Masse bestehende runde Herde.
Leber: o. B.
Milz: Normale Milzstruktur, Follikel vollständig normal. Aus großen Zellen bestehende Infiltrationsherde sind nicht zu finden.
Kaninchen 444. Tuberkulinreaktion am 3. II. 38, negativ.
Am 5. II. 38 intrav. Injekt. 2 ccm abgetöt. Tbkbazill. Typ. human. (= 20 mg Bazill.)
Gewicht am 6. II. 38 2890 gr. am 10. III. 38 2040 gr.
Spontan gestorben am 13. III. 38.
Sektion: Makroskopisch keine pathologischen Veränderungen an der Milz. Leber, Lungen und Nieren. Das Tier ist stark abgemagert.
Mikroskopisch: Lunge: Die Septen sind nicht verdickt. Alveolen in großen Bezirken der Lunge mit Blut gefüllt, keine spezifischen Herde.
Leber: Starke Blutfüllung der Gefäße, keine Infiltrationsherde.
Milz: Keine Großzelleninfiltrate, starke Blutfüllung der Gefäße.

Aus unseren Versuchen ergibt sich mithin, daß ein klarer Unterschied der Befunde zwischen beiden Versuchsserien vorliegt. An dieser Stelle möchten wir uns möglichst kurz fassen und Veränderungen, die nach intrav. Injekt. abgetöt. Tbkbazill. Typ. humanus in den verschiedenen Organen auftreten, in erster Linie nur darum besprechen, um sie den Beobachtungen, die nach intrav. Einführung abgetöt. Tbkbazill. Typ. bovin. auftreten, gegenüberstellen zu können. Wie aus den Protokollen der mit abgetöteten Tbkbazill. Typ. humanus behandelten Tieren hervorgeht, zeigt die histologische Untersuchung der Lunge sehr minimale Veränderungen, es überwiegt der normale Luftgehalt. Man findet zumeist lufthaltiges Lungengewebe. Die Herde sind spärlich und klein, und bestehen aus großen Zellen. Auffallend ist die Zellarmut der einzelnen Herde. Untersuchen wir die Septen auf den Gehalt an den eigenartigen großen Zellen, so wird man den Eindruck bekommen, daß es sich in vielen Bezirken um eine Vermehrung dieser Elemente handelt. Intraalveoläre Herde findet man vereinzelt. Die Vermehrung dieser großen Zellen muß als ein Ausdruck der Reaktionsbereitschaft der Lunge angesehen

werden. Die Milz ist im wesentlichen normal. Die Follikel zeigen weder Infiltration, noch Zerfallszeichen. In der Leber findet man nur ganz vereinzelte kleine Zellinfiltrate. Wenn wir jetzt unsere Befunde zusammenfassen, so müssen wir annehmen, daß die Geringfügigkeit der Veränderungen bei den mit abgetöt. Tbkbazill. Typ. humanus behandelten Tieren auf eine große Indifferenz des Kaninchen-Organismus gegenüber den abgetöteten humanen Bazillen hinweist.

Bei den mit dem bovinen Stamm behandelten Tieren sind die Veränderungen erheblich stärker. In sämtlichen untersuchten Organen und zwar nicht nur in der Lunge, sondern besonders auch in der Milz und Leber findet man ausgedehnte pathologisch-histologische Veränderungen. In den Lungen, sowohl in den Alveolen, als auch interstitiell. Die Alveolen sind z. T. mit großen Alveolarzellen stark gefüllt. Die Septen sind im höchsten Grade verdickt durch die Infiltration mit den großen Zellen. Um die vollgepfropften Alveolen herum findet man einen Saum von Lymphozyten. Die Veränderungen sind unvergleichlich ausgedehnter und gehen stellenweise mit einem intensiven Kernzerfall einher. Es muß noch einmal hervorgehoben werden, daß die ganze Lunge überall verändert ist. Die bisherigen Beschreibungen ergaben eine ganze Anzahl von Befunden, die deutlich vor allem quantitativ von jenen bei den mit dem humanen Stamm infizierten Tieren abweichen. Es ist uns nicht gelungen, Koch'sche Bazillen in den Herden nachzuweisen, und so glauben wir sagen zu dürfen, daß diese in der Zwischenzeit abgebaut worden sind. Töppich hat nachgewiesen, daß die auf intrav. Wege eingeführten Bazillen zuerst von Seiten der Leukozyten angegriffen und später durch Zellfermente der großen Mononukleären verdaut werden. Nach Töppich sind 14 Tage nach der Infektion von den intrav. eingeführten Tbkbazill. nur mehr ganz vereinzelte, spärliche Reste erkennbar.

Die Veränderungen beschränken sich nicht nur auf die Lungen, sondern erstrecken sich bei den mit dem bovinen Stamm behandelten Tieren auch auf die Leber und die Milz. In der Leber sind zahlreiche Herde zu erkennen, die aus den oben beschriebenen großen Zellen bestehen. Noch stärker ausgeprägt sind die Veränderungen in der Milz. Fast alle Follikel zeigen einen Zerfall. Es ist immer mehr auffällig, daß die Veränderungen in der Milz und der Leber einander weitgehend entsprechen. Diese qualitative und quantitative Gleichartigkeit der Veränderungen in der Milz und der Leber, spricht nicht nur für eine funktionelle Gleichartigkeit der beiden Organe, sondern

auch für eine gleichzeitige Funktion unter bestimmten Bedingungen. (Schwartz).

In den voranstehenden Beschreibungen wurde wiederholt kurz darauf hingewiesen, wie stark die histologischen Veränderungen bei den mit dem bovin. Typus behandelten Tieren ausgeprägt sind. Genau so wie bei den Lungen sieht man auch in Milz und Leber zahlreiche Herde, die aus großen runden Zellen bestehen. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß es sich um dieselben Zellen handelt, wie in den Lungen. Immer wieder fallen diese großen, hellen, runden Zellen auf.

Vergleicht man die Befunde in der Lunge, Leber und Milz miteinander, so wird man daran denken können, daß die drei Organe zusammengehören, weil in ihnen nach einer Infektion durchaus analoge Reaktionen auftreten. Auch die Art ihres Auftretens ist in allen drei Organen ähnlich. Wir erblicken das Wesentliche in dem Auftreten der so eigenartigen großen Zellen in allen Gebieten der erwähnten Organe. Wir sehen die Zelle in der Lunge entweder in dichten Haufen, oder aber in kleinen Gruppen, ja isoliert liegen; ähnlich erscheinen sie auch in der Milz und auch in der Leber. Wir können also feststellen, daß der Kaninchenorganismus auf die abgetöteten Bazillen vom Typus bovinus in stärkerem Maße reagiert, als gegenüber den abgetöteten humanen Bazillen. Das zeigt sich besonders deutlich an der stärkeren Beteiligung von Milz und Leber.

Es entsteht nun die Frage, ob die geschilderten, durch abgetötete Tuberkelbazillen erzeugten Veränderungen auf eine spezifische Wirkung der Leibsubstanz der Bazillen zurückzuführen sind, oder ob es sich um eine indifferente Fremdkörperwirkung handelt. Unsere Befunde sprechen gegen die Annahme einer Fremdkörperreizung, weil sämtliche Tiere in gleicher Weise behandelt wurden, d. h. die gleiche Bazillenmenge in gleicher Verteilung, auf demselben intrav. Wege bekamen und weil sich die beiden Versuchsserien trotzdem verschieden verhielten.

Ueber die Genese der großen monokulären Zellen gibt es verschiedene Meinungen. Der Streit in der Literatur geht einmal darum, ob diese großen runden Zellen mit den blassen Kernen epithelialer Natur sind, oder nicht. Wir erwähnen die Meinungen dieser zwei Gruppen:
Aschoff und seine Schule meinen, daß die zellularen Abwehrvorgänge von den Alveolarepithelien ausgehen. In der Arbeit von Kageyama aus dem Freiburger Institut wird die Reaktion seitens der Alveolarepithelien gegen die hämatoge-

nen in der Lunge verschleppten Tuberkelbazillen besonders hervorgehoben. Die Bacillen sollen nicht von den Endothelien der Lungenkapillaren aufgenommen werden, sondern sie treten in die Alveolarepithelien über. Diesen Ansichten der Aschoff'schen Schule stehen die Beobachtungen von Haythorn, Foot, Downey, Töppich, Gromelski, Schwartz entgegen, welche die epitheliale Natur der in Frage kommenden Zellen ablehnen. Diese Autoren meinen, daß die zellulären Abwehrvorgänge von den Gefäßwänden ausgehen.

Die auch von anderer Seite vielfach bestätigte Tatsache, daß die mit abgetöteten Tuberkelbazillen infizierten Tiere einem Marasmus verfallen, können wir auch feststellen.

Wenn wir unsere Befunde zusammenfassen, so müssen wir annehmen, daß das Kaninchen auch auf abgetötete Tuberkelbazillen in charakteristischer Weise reagiert, wobei vor allem quantitativ aber auch qualitativ ein Unterschied der Reaktion auf die abgetöt. Tbkbazill. vom Typ. bovinus und humanus festzustellen ist. Besonders wichtig erscheint uns die Beobachtung, daß bei Anwendung des Typ. human. sich die Veränderungen im wesentlichen auf die Lungen beschränken, während bei Typ. bovinus auch Leber und Milzs tark mitreagieren. Nach Br. Lange ist die Erkrankungsfähigkeit der einzelnen inneren Organe bei der Tuberkuloseinfektion bei verschiedenen Tierarten von der Filterwirkung der verschiedenen Organe unabhängig d. h. also unabhängig davon, wieviel Tuberkelbazillen in den verschiedenen inneren Organen bei intrav. Injektion zurückgehalten werden. Es gilt als allgemein gültiges Gesetz, daß bei resistenten Tierarten die Lunge alleine von Krankheitsherden befallen wird, und daß bei Tierarten mit geringerer Resistenz in zunehmendem Maße auch die anderen inneren Organe erkranken. Man hat dieses Verhalten im Wesentlichen mit den besseren Lebensbedingungen für die Tuberkelbazillen in der sauerstoffreichen Lunge zu erklären versucht. Unsere Versuche mit abgetöteten Tbkbazill. sprechen aber dafür, daß die geringere oder stärkere Reaktion der verschiedenen Organe auf das Eindringen der Bazillen bis zu einem gewissen Grade von der Lebenstätigkeit des Erregers unabhängig ist.

Herrn Geheimrat Prof. Dr. M. v. Pfaundler und Herrn Oberarzt Doz. Dr. G. Weber bin ich für die Ueberlassung des Themas, für die Uebernahme des Referates und für freundliche Hilfe bei der Bearbeitung zu großem Danke verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

1. Blumenberg u. Wiening, Z. Tbk. 51, S. 417. (1928).
2) Coulaud E. Revue de la Tuberculose B 1. S. 673—692 (1933)
3) Foot Journ. of exper. Med. Vol. XXXII. Nov. 20.
4) Grancher et Ledoux-Lebard Arch. de med. exper. S. 145. (1891)
5) Gromelski, Krankheitsforschung Bd. 3. S. 355—371. (1926).
6) Haythorn Journ. of med. res. (1913)
7) Kageyama Ziegler's Beitr. Bd. 74, S. 356—404 (1925)
8) Kelber Arbeiten aus dem Baumgartnerschen Institut Bd. II. S. 378.
9) Kostenitsch Arch. de med. exper. S. 1 (1893)
10) Lange Br. Z. Tbk. 61, 1931.
11) Maffuci Zbl. Path. Bd., 1, S. 825. (1890)
12) Oppenheimer, Hutzler E. Bull. of the John Hopkins Hospital Vol. LVII. Nr. 1, S. 247—275 (1935)
13) Permaz Journ. of Medical Research, Boston, Vol. XLIV 1, (1923)
14) Prudden u. Hodenpyl New York Med. Journ. (1891)
15) Schwartz Empfindlichkeit und Schwindsucht, Leipzig 1935.
16) Sternberg Zbl. Path. Bd. XIII. S. 753—778. (1902).
17) Strauß et Gamaleia Arch. de med. exper. S. 705. (1891)
18) Töppich Krankheitsforschung Bd. 3, S. 335—354 (1926)
19) Vissmann Virch. Arch. Bd. 129, S. 163.

Lebenslauf.

Ich, Stavros Kirimlidis wurde als Sohn des Kaufmanns Dimitrios Kirimlidis und seiner Frau Athina geb. Philippidis am 14. September 1906 in Saframbolis geboren. Ich bestand das Abiturium im Jahre 1924 in Athen und studierte darauf in Athen Medizin. Im April 1931 bestand ich mein Staatsexamen.